

# At risk for psychosis : exploring cognition as intermediate phenotype

Citation for published version (APA):

Pfeifer, S. (2011). *At risk for psychosis : exploring cognition as intermediate phenotype*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20110217sp>

## Document status and date:

Published: 01/01/2011

## DOI:

[10.26481/dis.20110217sp](https://doi.org/10.26481/dis.20110217sp)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# SUMMARY

The presence of cognitive impairments is not only a core feature of psychotic disorders but alterations in cognitive mechanisms can also be found in individuals with a higher than average risk to develop psychosis, suggesting that cognitive impairments form a vulnerability marker for psychosis. This thesis entitled '*At risk for psychosis: Exploring cognition as intermediate phenotype*' examines cognition as intermediate phenotype, how dysfunction in cognitive processes is related to symptom formation of the broader psychosis phenotype and how it interacts with environmental influences.

**Chapter 1** provides an introduction to the phenomenology and the aetiology of psychosis. The search for causal mechanisms of psychosis has led to an increased interest in the study of intermediate phenotypes, which are measurable and trait-related characteristics, indicating a covert link between a predisposition to psychosis and the psychosis phenotype. Cognitive functioning has been found to be a promising indicator of psychosis liability. The chapter gives an overview of the evidence for cognition as intermediate phenotype of psychosis. Cognitive speed, as an example of objective measurable cognition, is presented as a promising cognitive intermediate phenotype, and it is suggested that it may interact with environmental influences in the development of psychosis. Subjective cognitive experiences are discussed in the context of psychotic symptom formation and familial liability. Finally, the semantic network system is presented in relation to symptom formation of psychosis and in the context of a more specific neurocognitive intermediate phenotype of psychosis.

**Chapter 2** examines the effect of cognitive impairment as a genetic risk marker on the association between childhood trauma and positive psychotic symptom formation in a general population twin study. A total of 165 monozygotic (MZ) twin pairs and 110 dizygotic (DZ) twin pairs from the general population were included in the study. Cognitive impairment was assessed with a composite measure reflecting cognitive speed. Positive subclinical psychotic symptoms were assessed with the Community Assessment of Psychic Experiences Questionnaire and childhood trauma was measured using a short version of

the Childhood Trauma Questionnaire. First, it was established whether cognitive speed can be validly interpreted as a genetic risk marker of positive psychotic symptoms, and whether it should thus be considered an intermediate phenotype of psychosis. By using a *cross-twin, cross-trait* design, this assumption was confirmed by the finding that the link between subclinical psychotic symptoms (measured in the proband twin) and cognitive speed (measured in the co-twin) was much stronger in MZ twin pairs compared to DZ twin- pairs. Second, it was investigated whether cognitive speed, as a genetic risk marker, moderates the impact of self-reported childhood trauma on the development of psychotic symptoms in MZ twins. It was shown that the risk increasing effect of childhood trauma in the development of positive psychotic symptoms in later life in the proband twin was increased with a decreased level of cognitive speed in the co-twin, indicating that the experience of traumatic events in childhood is particularly negative when cognitive functioning is impaired as part of the genetic liability of psychosis.

**Chapter 3** examines whether proneness to subjective cognitive failures, as measured with the self-report Cognitive Failure Questionnaire (CFQ), contributes to the development or persistence of subclinical psychotic symptoms, as assessed with the self-report Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE) questionnaire and the Structured Interview for Schizotypy-Revised (SIS-R). The CFQ and the CAPE were assessed at the baseline measurement (n=755). Individuals scoring high (>75<sup>th</sup> percentile) or average (between 40<sup>th</sup> and 60<sup>th</sup> percentile) on the CAPE were reinterviewed with the CAPE (n=501) and the SIS-R (n=488) at follow-up. The association between subjective cognitive failures and subclinical psychotic symptoms was investigated *within* and *between* genetically related individuals of the general population. First, it was shown that *within* individuals, proneness to baseline subjective cognitive failures increases the risk of follow-up negative (self-report and interview based) and depressive (only self-report) psychotic symptoms but not of positive psychotic symptoms. Moreover, this association was independent of the presence of negative or depressive symptoms at the baseline measurement. These results showed that proneness to subjective cognitive failures increases the risk for the development of negative or depressive symptoms of psychosis. Second, the *between*-relative analyses showed no association between subjective cognitive failures in one relative and subclinical psychotic symptom measured in the other relative, indicating that there is no direct genetic transmission of the two phenotypes. The results thus suggest

that the experience of subjective cognitive failures may be a risk factor for the development of negative and depressive symptoms in individuals but the overlap between the cognitive and symptom domains do not have a familial basis.

**Chapter 4** reports a study investigating semantic priming and interference effects in speech production in 18 patients with a psychotic disorder, 25 siblings of patients with a psychotic disorder and 18 healthy controls. A picture-word interference task was used in which participants were presented with a to-be-named target picture and an accompanying prime word which must be ignored. Reaction times were measured by verbal naming latencies of the picture onset until the participants gave a response. Semantic strength was varied by using categorically (based on the same semantic category of prime and target, e.g., wolf – lion), associatively (based on the meaning relationship of the prime and target, e.g., glasses – eye) and indirectly (associatively related but the association between prime and target is only obvious through a mediating associated word, e.g., lemon – (sour) – sweet) related picture-word pairs. Three different Stimulus Onset Asynchronies (SOAs; short (- 114 ms), medium (-234 ms), and long (-414 ms)) were used to reveal the time course of the priming and interference effect. The results showed a stronger interference effect in patients with a psychotic disorder compared to the siblings and the healthy control group only at the long SOA. In contrast to prior reports of increased associative and indirect spreading of activation in patients with a psychotic disorder, patients did not show enhanced semantic priming effects compared to first-degree relatives or controls at any SOA. Further, the present study failed to find any significantly altered semantic priming and interference effects in siblings. These findings demonstrate that an abnormal semantic network is associated with psychotic disorder but does not represent trait familial liability.

**Chapter 5** examines semantic priming effects in 22 patients with a psychotic disorder, 20 siblings of patients with a psychotic disorder and 20 healthy controls at a neurophysiological level. A Lexical Decision Task was used in which a prime word was followed by a target word, and the participants had to indicate by a button press whether the target word is a real word or a nonword. Event-related potentials (ERPs) were recorded to target words that were associatively related (based on a meaning relationship of the prime and target, e.g., glasses – eye), indirectly related (associatively related but the

association between prime and target is only obvious through a mediating associated word, e.g., lemon – (sour) – sweet) and un-related (no relation of prime and target, e.g., car – table) to their preceding prime word. Latency and amplitude of the N400 ERP component were measured as a probe of semantic processing. The N400 component is a negative deflection around 400 ms after target onset, which develops in response to any meaningful stimulus. To assess the time course of automatic to more controlled processes of semantic priming, two Stimulus Onset Asynchronies (SOAs; short (-250ms) and long (-500ms)) were investigated. Under automatic experimental conditions, patients with a psychotic disorder showed indirect priming of the N400 latency, supporting the assumption of a hyperactive semantic network in patients with a psychotic disorder, whereas indirect N400 amplitude did not differ between the three groups. There was no increase in the associative priming effect in patients with psychotic disorder, neither at N400 latency nor at the N400 amplitude. The results in siblings mimicked the indirect N400 latency priming effect found in the patient group, suggesting that abnormal spreading activation represents a possible familial liability to psychotic disorder.

**Chapter 6** presents a summary of the main findings of the thesis. This chapter discusses cognition as intermediate phenotype, its relationship to symptom formation of the broader psychosis phenotype and its interaction with environmental influences. Finally, clinical recommendations and directions for further research are given.





# Samenvatting

Het optreden van cognitieve stoornissen is niet alleen een hoofdkenmerk van patiënten met een psychotische stoornis, maar veranderingen in cognitieve mechanismen worden ook gevonden in individuen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van psychotische klachten. Dit duidt erop dat cognitie als een marker voor kwetsbaarheid voor psychose kan worden gezien. Dit proefschrift getiteld '*At risk for psychosis: Exploring cognition as intermediate phenotype*' onderzoekt cognitie als intermediair fenotype, hoe dysfuncties van cognitieve processen zich verhouden tot symptoom formatie van het bredere psychosefenotype en hoe deze cognitieve intermediaire fenotypen zich verhouden in interactie met de omgeving.

**Hoofdstuk 1** geeft een introductie betreffende de fenomenologie en etiologie van psychose. Het zoeken naar causale mechanismen van psychose heeft geleid tot een toenemende interesse in het bestuderen van intermediaire fenotypen. Intermediaire fenotypen zijn meetbare eigenschappen, die op een predispositie voor psychose wijzen. Cognitief functioneren wordt beschouwd als een veelbelovend intermediair fenotype. Snelheid van informatieverwerking is een voorbeeld van objectief meetbare cognitie. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat snelheid van informatieverwerking een veelbelovend intermediaire fenotype is en mogelijk interacteert met de omgeving tot het ontstaan van psychotische symptomen. Vervolgens worden subjectieve cognitieve ervaringen binnen de context van ontwikkeling van psychotische symptomen en familiäre kwetsbaarheid voor psychose besproken. Daarnaast wordt het semantische netwerk als model voor psychotische symptomen en als mogelijk specifiek intermediair fenotype voor psychose beschreven.

**Hoofdstuk 2** onderzocht het effect van cognitie als genetische risicomarker en de invloed op de associatie van trauma in de kindertijd en positieve psychotische symptomen. Dit wordt onderzocht in een algemene populatie steekproef van vrouwelijke tweelingparen (165 monozygote en 110 dizygote tweelingparen). Snelheid van informatieverwerking werd bepaald met een samengestelde meetbatterij van cognitieve testen, positieve



symptomen op subklinisch niveau werden met de CAPE vragenlijst (Community Assessment of Psychic Experiences) gemeten en trauma in de kindertijd met een korte versie van de CTQ (Childhood Trauma Questionnaire). Ten eerste wordt in dit hoofdstuk vastgesteld of snelheid van informatieverwerking als genetische risicomarker van positieve psychotische symptomen kan worden geïnterpreteerd en daarmee als intermediaire fenotype kan worden gezien. Deze assumptie werd bevestigd middels een *cross-twin, cross-trait* onderzoeksopzet: positieve symptomen op subklinisch niveau (gemeten in tweeling 1) en snelheid van informatieverwerking (gemeten in tweeling 2) waren sterker geassocieerd in monozygote tweelingen dan in dizygote tweelingen. Ten tweede wordt onderzocht of snelheid van informatieverwerking (als genetisch risicomarker) een modererende invloed heeft op de associatie van trauma in de kindertijd en psychotische symptomen in monozygote tweelingen. Uit de resultaten bleek dat het effect van trauma in de kindertijd op het ontstaan van positieve psychotische symptomen later in het leven in tweeling 1 was toegenomen met een afnemende prestatie van informatiesnelheid in tweeling 2. Deze bevindingen geven aan dat het meemaken van een traumatische gebeurtenis in de kindertijd voornamelijk negatieve consequenties heeft bij een verhoogde genetische kwetsbaarheid voor psychose.

**Hoofdstuk 3** onderzoekt het optreden van subjectieve cognitieve fouten, gemeten met de Cognitive Failure Questionnaire (CFQ) in relatie tot het ontwikkelen of persisteren van subklinische psychotische ervaringen. Subklinische psychotische ervaringen worden gemeten met de CAPE zelfrapportage vragenlijst en de Structured Interview for Schizotypy-Revised (SIS-R). De CFQ en de CAPE waren op de baseline meting afgenomen (n=755). Proefpersonen die hoog (>75<sup>ste</sup> percentiel) of gemiddeld (tussen 40<sup>ste</sup> en 60<sup>ste</sup> percentiel) op de CAPE scoorden, werden nogmaals geïnterviewd met de CAPE (n=501) en de SIS-R (n=488) op de follow-up meting. De associatie tussen subjectieve cognitieve fouten en subklinische psychotische symptomen werd *binnen* en *tussen* genetisch-gerelateerde personen van de algemene populatie onderzocht. Ten eerste werd aangetoond dat *binnen* personen met een neiging tot subjectieve cognitieve fouten het risico toeneemt om negatieve (zelfrapportage en met interview gemeten) en depressieve (enkel zelfrapportage) psychotische symptomen op follow-up te laten zien. Deze associatie was onafhankelijk van het hebben van negatieve of depressieve symptomen op de baseline meting. Deze bevindingen geven aan dat een neiging tot subjectieve

cognitieve fouten het risico laat toenemen om negatieve of depressieve symptomen van psychose te ontwikkelen. Ten tweede heeft de analyse *tussen* familieleden geen associatie laten zien van subjectieve cognitieve fouten in een familielid en subklinische psychotische symptomen in het andere familielid. Dit toont aan dat er geen directe genetische transmissie van deze twee fenotypen is. Deze resultaten suggereren dat de ervaring van subjectieve cognitieve fouten mogelijk een risicofactor is voor de ontwikkeling van negatieve en depressieve symptomen, maar dat er onder de overlap tussen het cognitieve en het symptoomdomein geen familiale basis ligt.

**Hoofdstuk 4** rapporteert een studie die semantische priming- en interferentie-effecten in spraakproductie in 18 patiënten met een psychotische stoornis, 25 broers/zussen van patiënten met een psychotische stoornis en 18 gezonde controles onderzoekt. Een plaatje-woord interferentietask (Picture-Word Interference task) wordt gebruikt, waarin proefpersonen een targetplaatje (wat ze moesten benoemen) en een bijgaand primewoord (wat ze moesten negeren) te zien krijgen. Reactietijden worden bepaald door het meten van de tijd van de beginpresentatie van het plaatje tot het moment waarop de proefpersoon een verbale respons heeft gegeven. Semantische sterkte wordt gevarieerd door categorisch (gebaseerd op dezelfde semantische categorie van prime en target, bijv. wolf- leeuw), associatief (gebaseerd op de relatie van betekenis van prime en target, bijv. bril – oog) en indirect (associatief gerelateerd, maar de associatie tussen prime en target is alleen zichtbaar door een niet weergegeven verbindingswoord, bijv. citroen – (zuur) – zoet) gerelateerde plaatje-woord paren te gebruiken. Drie verschillende stimulus onset asynchronies (SOAs; kort (- 114 ms), medium (-234 ms) en lang (-414 ms)) werden gebruikt om het tijdsverloop van het priming- en interferentie-effect te verduidelijken. De bevindingen lieten een sterker interferentie-effect zien na een lange SOA in patiënten met een psychotische stoornis vergeleken met de broers/zussen en gezonde controles. In vergelijking met eerdere studies die toegenomen priming-effecten in patiënten met een psychotische stoornis hebben aangetoond vergeleken met gezonde controles, lieten patiënten in de huidige studie geen toegenomen semantische priming-effecten zien vergeleken met de andere groepen. De huidige studie liet verder geen significante veranderingen in semantische priming en interferentie in broers/zussen zien. Deze bevindingen demonstreren dat een abnormaal semantisch netwerk geassocieerd is met psychotische stoornissen, maar geen familiale kwetsbaarheid representeert.

**Hoofdstuk 5** onderzocht semantische priming-effecten op neurofysiologisch niveau in 22 patiënten met een psychotisch stoornis, 20 broers/zussen van patiënten met een psychotische stoornis en 20 gezonde controles. Een lexicale beslissingstaak wordt gebruikt, waarbinnen een primewoord wordt gepresenteerd, gevolgd door een targetwoord. De proefpersonen moeten middels een druk op de knop aangeven of het target woord een echt woord of een non-woord is. Event-gerelateerde potentialen (ERPs) worden opgenomen. De prime-target relaties waren associatief (gebaseerd op de relatie van betekenis van prime en target, bijv. bril – oog), indirect (associatief gerelateerd, maar de associatie tussen prime en target is alleen zichtbaar door een niet weergegeven verbindingswoord, bijv. citroen – (zuur) – zoet) en niet-gerelateerde (geen relatie van prime en target, bijv. auto- tafel). Latentie en amplitude van de N400 ERP-component worden gemeten. De N400 is een negatieve buiging ongeveer 400 ms na de onset van de target en ontwikkelt zich als antwoord op elke betekenisvolle stimulus. Om het tijdsverloop van automatische naar meer gecontroleerde processen van semantische priming te onderzoeken, zijn twee SOAs (kort (-250 ms) en lang (-500 ms)) gebruikt. De resultaten lieten zien dat patiënten met een psychotische stoornis indirecte priming van de N400 latentie alleen onder automatische condities lieten zien. Dit ondersteunt de assumptie van een hyperactief semantisch netwerk in patiënten met een psychotische stoornis. De indirecte priming op de N400 amplitude liet geen verschil tussen de drie groepen zien. De huidige studie kon echter geen toenemend associatieve priming-effect in patiënten met een psychotische stoornis aantonen, noch voor de N400 latentie, noch voor de N400 amplitude. De bevindingen in broers/zussen zijn identiek aan de indirecte N400 latentie priming-effect die in de patiëntgroep was gevonden. Dit suggereert dat abnormale spreiding van activiteit een mogelijke familiäre kwetsbaarheidsmarker voor psychotisch stoornis is.

**Hoofdstuk 6** presenteert een samenvatting van de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift. Het hoofdstuk illustreert cognitie als een intermediair fenotype, hoe dysfuncties van cognitieve processen zich verhouden tot symptoomformatie van het bredere psychosefenotype en hoe deze cognitieve intermediaire fenotypen zich in interactie met de omgeving verhouden. Het hoofdstuk besluit met klinische implicaties en suggesties voor toekomstig onderzoek.